PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RXULTI 0,25 mg potahované tablety
RXULTI 0,5 mg potahované tablety
RXULTI 1 mg potahované tablety
RXULTI 2 mg potahované tablety
RXULTI 3 mg potahované tablety
RXULTI 4 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

<u>RXULTI 0,25 mg potahované tablety</u>
Jedna potahovaná tableta obsahuje brexpiprazolum 0,25 mg.
<u>Pomocná látka se známým účinkem</u>
Jedna potahovaná tableta obsahuje přibližně 45,8 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

<u>RXULTI 0,5 mg potahované tablety</u>
Jedna potahovaná tableta obsahuje brexpiprazolum 0,5 mg.
<u>Pomocná látka se známým účinkem</u>
Jedna potahovaná tableta obsahuje přibližně 45,5 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

<u>RXULTI 1 mg potahované tablety</u>
Jedna potahovaná tableta obsahuje brexpiprazolum 1 mg.
<u>Pomocná látka se známým účinkem</u>
Jedna potahovaná tableta obsahuje přibližně 45,0 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

<u>RXULTI 2 mg potahované tablety</u>
Jedna potahovaná tableta obsahuje brexpiprazolum 2 mg.
<u>Pomocná látka se známým účinkem</u>
Jedna potahovaná tableta obsahuje přibližně 44,1 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

<u>RXULTI 3 mg potahované tablety</u>
Jedna potahovaná tableta obsahuje brexpiprazolum 3 mg.
<u>Pomocná látka se známým účinkem</u>
Jedna potahovaná tableta obsahuje přibližně 43,1 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

<u>RXULTI 4 mg potahované tablety</u>
Jedna potahovaná tableta obsahuje brexpiprazolum 4 mg.
<u>Pomocná látka se známým účinkem</u>
Jedna potahovaná tableta obsahuje přibližně 42,2 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

<u>RXULTI 0,25 mg potahované tablety</u>
Světle hnědá, kulatá, o průměru 6 mm, mělce konvexní se zkosenými hranami, na jedné straně s vyraženým BRX a číslem 0.25.

RXULTI 0,5 mg potahované tablety
Světle oranžová, kulatá, o průměru 6 mm, mělce konvexní se zkosenými hranami, na jedné straně s vyraženým BRX a číslem 0.5.

RXULTI 1 mg potahované tablety
Světle žlutá, kulatá, o průměru 6 mm, mělce konvexní se zkosenými hranami, na jedné straně s vyraženým BRX a číslem 1.

RXULTI 2 mg potahované tablety
Světle zelená, kulatá, o průměru 6 mm, mělce konvexní se zkosenými hranami, na jedné straně s vyraženým BRX a číslem 2.

RXULTI 3 mg potahované tablety
Světle nachová, kulatá, o průměru 6 mm, mělce konvexní se zkosenými hranami, na jedné straně s vyraženým BRX a číslem 3.

RXULTI 4 mg potahované tablety
Bílá, kulatá, o průměru 6 mm, mělce konvexní se zkosenými hranami, na jedné straně s vyraženým BRX a číslem 4.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek RXULTI je indikován k léčbě schizofrenie u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená počáteční dávka brexpiprazolu činí 1 mg jednou denně, a to 1. až 4. den.
Doporučená cílová dávka je 2 mg až 4 mg jednou denně.
Na základě klinické odpovědi pacienta a jeho snášenlivosti lze dávku brexpiprazolu titrovat na 2 mg jednou denně mezi pátým a sedmým dnem a osmý den ji zvýšit na 4 mg.
Maximální doporučená denní dávka je 4 mg.

Přechod z jiného antipsychotika na brexpiprazol
Při přechodu z jiného antipsychotika na brexpiprazol je třeba zajistit zkříženou titraci obou látek s postupným vysazováním původní léčby a zahájením dávek brexpiprazolu.

Přechod z brexpiprazolu na jiná antipsychotika
Při přechodu z brexpiprazolu na jiná antipsychotika není zkřížená titrace zapotřebí; brexpiprazol lze vysadit a nový přípravek začít podávat v nejnižší dávce. Berte v úvahu, že plazmatická koncentrace brexpiprazolu bude postupně klesat a látka bude z organismu zcela vyplavena během jednoho až dvou týdnů.

Zvláštní populace

Starší pacienti
Bezpečnost a účinnost brexpiprazolu při léčbě schizofrenie u pacientů nad 65 let nebyla ověřena (viz body 4.4 a 5.2). Proto u této populace nelze doporučit minimální účinnou či bezpečnou dávku.

Porucha funkce ledvin
Maximální doporučená dávka u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin se snižuje na 3 mg jednou denně (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater
Maximální doporučená dávka u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre ≥ 7) se snižuje na 3 mg jednou denně (viz bod 5.2).

Pomalí metabolizátoři cytochromu CYP2D6
U pacientů se známou pomalou metabolizací látek zpracovávaných enzymy cytochromu CYP2D6 je nutno podávat polovinu doporučené dávky. Pokud tito pacienti současně užívají středně silné až silné inhibitory CYP3A4, podávejte čtvrtinu doporučené dávky (viz body 4.5 a 5.2).

Úprava dávky z důvodu interakcí
Úpravu dávky je třeba provést u pacientů užívajících současně silné inhibitory/induktory CYP3A4 nebo silné inhibitory CYP2D6. Pokud je inhibitor/induktor CYP3A4 nebo inhibitor CYP2D6 vysazen, může být nutné dávku vrátit na původní hodnoty (viz bod 4.5). V případě nežádoucích účinků navzdory úpravě dávky RXULTI zvažte, zda je nadále nutné podávat současně přípravek RXULTI a inhibitor CYP2D6 nebo CYP3A4.

Tabulka 1: Úprava dávky RXULTI u pacientů, kteří jsou pomalí metabolizátoři CYP2D6 a kteří užívají inhibitory CYP

Faktor	**Upravená dávka**
Pomalí metabolizátoři cytochromu CYP2D6	
Známí pomalí metabolizátoři cytochromu CYP2D6	Podávejte polovinu doporučené dávky
Známí pomalí metabolizátoři cytochromu CYP2D6 užívající silné/středně silné inhibitory CYP3A4	Podávejte čtvrtinu doporučené dávky
Pacienti užívající inhibitory CYP2D6 a/nebo CYP3A4	
Silné inhibitory CYP2D6	Podávejte polovinu doporučené dávky
Silné inhibitory CYP3A4	Podávejte polovinu doporučené dávky
Silné/středně silné inhibitory CYP2D6 a silné/středně silné inhibitory CYP3A4	Podávejte čtvrtinu doporučené dávky

Pacienti užívající silné induktory CYP3A4
Pokud je brexpiprazol podáván současně se silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicinem), u pacientů se stabilními dávkami je nutné doporučenou denní dávku brexpiprazolu během 1 až 2 týdnů postupně vytitrovat až na dvojnásobek. Pokud poté bude podle klinické odpovědi nutné dávku dále zvýšit, lze tak učinit až maximálně na trojnásobek doporučené denní dávky. Pokud je brexpiprazol podáván současně se silnými induktory CYP3A4, jeho dávka nesmí překročit 12 mg denně. Vhodnější je brexpiprazol rozdělit do dvou denních dávek, protože jediná denní dávka má za následek vysoké kolísání koncentrace mezi maximem a minimem (viz bod 4.5).
Induktory CYP3A4 účinkují až po určité době a maximálního účinku dosáhnou přinejmenším dva týdny po zahájení podávání. Naopak po jejich vysazení bude indukční účinek na CYP3A4 trvat nejméně 2 týdny.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost brexpiprazolu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání
Potahované tablety je možné užívat s jídlem nebo bez něj.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zlepšení klinického stavu pacienta se v průběhu antipsychotické léčby může objevit po několika dnech až týdnech. Pacienti mají být pečlivě sledováni po celou dobu tohoto období.

Sebevražedné myšlenky a chování

Výskyt sebevražedného chování je vlastní psychotickým onemocněním a poruchám nálady a v některých případech byl hlášen časně po zahájení nebo změně antipsychotické léčby včetně léčby brexpiprazolem (viz bod 4.8). Antipsychotická léčba má být provázena důkladnou kontrolou vysoce rizikových pacientů.

Kardiovaskulární poruchy

Brexpiprazol nebyl hodnocen u pacientů s anamnézou infarktu myokardu / ischemické choroby srdeční či klinicky významným kardiovaskulárním onemocněním, protože tito pacienti byli ze studií vyloučeni.

Brexpiprazol je třeba podávat opatrně u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním (infarkt myokardu nebo ischemická choroba srdeční, srdeční selhání nebo abnormality vedení srdečních vzruchů v anamnéze), cerebrovaskulárním onemocněním, predispozicí k hypotenzi (dehydratace, hypovolémie či léčba antihypertenzivy) nebo s hypertenzí (včetně akcelerované i maligní).

Prodloužení QT intervalu

U pacientů léčených antipsychotiky může dojít k prodloužení QT intervalu. V klinických studiích bylo u brexpiprazolu hlášeno jen několik nezávažných případů prodloužení QT intervalu. Pokud je brexpiprazol předepisován pacientům se známým kardiovaskulárním onemocněním, s prodloužením QT intervalu v rodinné anamnéze, s nerovnováhou elektrolytů nebo pacient současně užívá jiné léčivé přípravky prodlužující QT interval, je nezbytná zvýšená opatrnost (viz body 4.8 a 5.1).

Žilní tromboembolismus

V souvislosti s užíváním antipsychotik se vyskytly případy venózního tromboembolismu (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky jsou často přítomny získané rizikové faktory pro VTE, mají být před i během léčby brexiprazolem tyto rizikové faktory rozpoznány a následně mají být uplatněna preventivní opatření.

Ortostatická hypotenze a synkopa

Mezi nežádoucí účinky způsobené ortostatickou hypotenzí patří závratě, točení hlavy a tachykardie. Obecně je riziko těchto účinků největší na začátku antipsychotické léčby a během zvyšování dávek. Zvýšené riziko těchto nežádoucích účinků (např. u starších pacientů) nebo komplikací z hypotenze se objevuje u dehydratovaných a hypovolemických pacientů, při léčbě antihypertenzivy nebo u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního (např. srdeční selhání, infarkt myokardu, ischemie nebo abnormality vedení srdečního vzruchu) či cerebrovaskulárního onemocnění, a také u pacientů dosud neléčených antipsychotiky. U těchto pacientů je třeba zvážit nižší počáteční dávku a pomalejší titraci a sledovat ortostatické vitální známky (viz bod 4.2).

Maligní neuroleptický syndrom (NMS)

V souvislosti s léčbou antipsychotiky včetně brexpiprazolu byl hlášen potenciálně fatální komplex příznaků, tzv. maligní neuroleptický syndrom (NMS) (viz bod 4.8). NMS se klinicky manifestuje hyperpyrexií, svalovou rigiditou, alterací duševního stavu a projevy nestability autonomního nervového systému (nepravidelný tep nebo krevní tlak, tachykardie, profuzní pocení a srdeční arytmie). Mezi další známky může patřit zvýšení hladin kreatinfosfokinázy, myoglobinurie

(rabdomyolýza) a akutní selhání ledvin. Pokud se u pacienta objeví známky a příznaky svědčící o NMS nebo nevysvětlitelná vysoká horečka bez dalších klinických projevů NMS, podávání brexpiprazolu je nutno neprodleně přerušit.

Extrapyramidové symptomy (EPS)

Známým účinkem většiny antipsychotik jsou extrapyramidové symptomy (včetně akutní dystonie). U pacientů s anamnézou EPS brexpiprazol podávejte opatrně.

Tardivní dyskineze

U pacientů léčených antipsychotiky se může rozvinout potenciálně ireverzibilní syndrom mimovolných dyskinetických pohybů. Jeho výskyt se zdá být nejčastější mezi staršími pacienty, zvláště mezi staršími ženami, při zahájení antipsychotické léčby však nelze předpovídat, u kterých pacientů se rozvine. Pokud se u pacienta léčeného brexpiprazolem objeví známky a příznaky tardivní dyskinese, zvažte snížení dávky nebo vysazení přípravku. Tyto příznaky se mohou dočasně zhoršit nebo mohou dokonce vzniknout až po přerušení léčby.

Cerebrovaskulární nežádoucí účinky

V placebem kontrolovaných klinických studiích s některými antipsychotiky u starších pacientů s demencí byl výskyt cerebrovaskulárních nežádoucích účinků (cévní mozková příhoda a tranzitorní ischemická ataka), včetně úmrtí, vyšší než u pacientů léčených placebem.

Starší pacienti s psychózou související s demencí

Účinky brexpiprazolu nebyly ověřeny u starších pacientů s demencí a vzhledem ke zvýšenému riziku celkové mortality se tyto pacienty nedoporučuje přípravkem léčit.

Hyperglykemie a diabetes mellitus

U pacientů léčených atypickými antipsychotiky byla zaznamenána hyperglykemie, v některých případech extrémní a doprovázená ketoacidózou, hyperosmolárním kómatem nebo úmrtím. Mezi rizikové faktory, které znamenají predispozici pacientů k těžkým komplikacím, patří obezita a diabetes v rodinné anamnéze.
Pacienti léčení antipsychotiky – včetně brexpiprazolu – musí být sledováni, zda se neobjeví známky a příznaky hyperglykemie (např. polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost). Před zahájením antipsychotické léčby nebo brzy po něm je třeba stanovit glykemii nalačno. Při dlouhodobé léčbě je třeba hladinu glukózy v plazmě pravidelně sledovat, zda nedojde ke zhoršení.

Zvýšení tělesné hmotnosti a dyslipidemie

Antipsychotika včetně brexpiprazolu byla spojena s metabolickými změnami, mimo jiné se zvýšením tělesné hmotnosti a dyslipidemií. Při dlouhodobé léčbě brexpiprazolem bylo pozorováno častější zvýšení tělesné hmotnosti (viz bod 4.8). Na začátku léčby je třeba posoudit lipidový profil. Při zahájení léčby a během ní se doporučuje hmotnost a lipidový profil klinicky sledovat.

Epileptické záchvaty

Brexpiprazol, stejně jako jiná antipsychotika, je třeba podávat opatrně u pacientů, kteří mají v anamnéze epileptické záchvaty nebo jiné stavy, které mohou snížit práh pro vznik záchvatů. Během užívání brexpiprazolu byl hlášen výskyt epileptických záchvatů (viz bod 4.8).

Regulace tělesné teploty

Antipsychotika podle všeho narušují schopnost termoregulace. Pokud je u pacienta riziko zvýšení teploty jádra těla, např. při intenzivní námaze, vystavení extrémním teplotám, současné léčbě

přípravky s anticholinergními účinky nebo při dehydrataci, při předepisování brexpiprazolu je nutno postupovat opatrně.

Dysfagie

Při užívání antipsychotik může docházet k poruchám motility jícnu a aspiraci. Brexpiprazol je třeba používat opatrně u pacientů s rizikem aspirační pneumonie.

Poruchy kontroly impulzů

U pacientů léčených brexpiprazem byly hlášeny poruchy kontroly impulzů včetně patologického hráčství. Pacienti mohou při užívání brexpiprazolu pociťovat silná nutkání, zejména k hazardnímu hraní, a nemusí být schopni je ovládnout. Dále byla hlášena tato nutkání: kompulzivní sexuální chování, kompulzivní nakupování, záchvatovité přejídání a další impulzivní a kompulzivní chování. Zvýšené riziko se může objevit u pacientů s poruchami kontroly impulzů v anamnéze; tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat. Pacienti toto chování nemusí vnímat jako abnormální, proto je pro předepisujícího lékaře důležité se pacienta či jeho opatrovníka při léčbě brexpiprazolem výslovně ptát na možný vznik nebo zesílení poruch kontroly impulzů a jiných typů kompulzivního chování. Je třeba poznamenat, že tyto známky mohou být způsobeny základním onemocněním. V některých případech však nutkání vymizelo po snížení dávky nebo úplném vysazení léku. Pokud kompulzivní chování není rozpoznáno, může způsobit poškození pacienta a jiných osob. Pokud se u pacienta taková nutkání během léčby brexpiprazolem objeví, zvažte snížení jeho dávky nebo úplné vysazení (viz bod 4.8).

Leukopenie, neutropenie a agranulocytóza

Během léčby antipsychotiky byly hlášeny případy leukopenie, neutropenie a agranulocytózy (včetně fatálních). Mezi možné rizikové faktory vzniku leukopenie, resp. neutropenie patří již existující nízký počet leukocytů a leukopenie či neutropenie v anamnéze vyvolaná léky. U pacientů s těmito faktory je třeba v prvních měsících léčby často stanovovat kompletní krevní obraz a při prvních známkách poklesu leukocytů (v nepřítomnosti jiných příčin) přerušit léčbu brexpiprazolem. Pacienty s neutropenií je třeba pečlivě monitorovat, zda se neobjeví horečka nebo jiné známky a příznaky infekce, a pokud ano, je nutno nasadit bezodkladnou léčbu. Při těžké neutropenii (absolutní počet neutrofilů $< 1\,000/mm^3$) je třeba brexpiprazol vysadit a kontrolovat počty leukocytů až do zotavení.

Prolaktin

Brexpiprazol může zvýšit hladinu prolaktinu. Tento nárůst je obecně mírný a s postupem léčby může klesat, v některých vzácných případech však bude přetrvávat (viz bod 4.8).

Laktóza

RXULTI potahované tablety obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Brexpiprazol je převážně metabolizován cytochromy CYP3A4 a CYP2D6.

Možnost ovlivnění účinku brexpiprazolu jinými léčivými přípravky

Inhibitory CYP3A4
Současné podávání ketokonazolu (200 mg dvakrát denně 7 dní), silného inhibitoru CYP3A4, společně s 2 mg brexpiprazolu v jedné dávce p.o. zvýšilo AUC brexpiprazolu o 97 %, přičemž C_{max} zůstala beze změny. Na základě výsledků studií interakcí se při současném podávání se silnými inhibitory CYP3A4 (itrakonazol, ketokonazol, ritonavir a klarithromycin) doporučuje snížit dávku brexpiprazolu na polovinu.

Induktory CYP3A4
Současné podávání rifampicinu (600 mg dvakrát denně 12 dní), silného induktoru CYP3A4, v dávce se 4 mg brexpiprazolu p.o. snížilo AUC brexpiprazolu o 31 % a C_{max} o 73 %. Pokud je brexpiprazol podáván současně se silnými induktory CYP3A4. Pokud je brexpiprazol podáván současně se silnými induktory cytochromu CYP3A4 (např. rifampicin), je třeba celkovou denní dávku brexpiprazolu zvýšit přibližně na trojnásobek doporučené denní dávky (viz bod 4.2). Podávání brexpiprazolu jednou denně by v takové situaci znamenalo vysoké kolísání jeho sérové hladiny, je tedy vhodnější denní dávku rozdělit do dvou.

Inhibitory CYP2D6
Souběžné podání jedné perorální dávky 2 mg brexpiprazolu s chinidinem, silným inhibitorem CYP2D6 (324 mg/den po dobu 7 dnů), zvýšilo AUC brexpiprazolu o 94 %, přičemž C_{max} zůstala beze změny. Na základě výsledků studií interakcí se při současném podávání se silnými inhibitory CYP2D6 (chinidin, paroxetin a fluoxetin) doporučuje snížit dávku brexpiprazolu na polovinu.

Podle odhadů z populačních farmakokinetických analýz budou mít podle všeho pacienti s rychlým metabolismem CYP2D6 užívající inhibitory CYP3A4 i CYP2D6 nebo pacienti s pomalým metabolismem CYP2D6 užívající silné inhibitory CYP3A4 přibližně 4 × až 5 × vyšší koncentrace brexpiprazolu a je u nich vhodné snížit doporučenou dávku na čtvrtinu (viz bod 4.2).

Potenciál brexpiprazolu ovlivnit jiné léčivé přípravky

Na základě výsledků studií *in vitro* brexpiprazol pravděpodobně nezpůsobuje klinicky významné farmakokinetické interakce s léčivými přípravky metabolizovanými enzymy cytochromu P450. Brexpiprazol nemá vliv na absorpci léčivých přípravků, které jsou substráty pro transportér proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP) a transportér P-glykoproteinu (P-gp).

Pokud je brexpiprazol podáván souběžně s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují interval QT nebo způsobují nerovnováhu elektrolytů, je nutno postupovat opatrně.

Při současném podávání brexpiprazolu s léčivými přípravky, o kterých je známo, že zvyšují hladinu kreatinfosfokinázy (CPK), je třeba vzít v úvahu, že brexpiprazol může zvyšovat hladinu tohoto enzymu.

Farmakodynamické interakce
V současnosti nejsou k dispozici žádné informace o farmakodynamických interakcích brexpiprazolu. Při současném předepisování s jinými léčivými přípravky je však třeba postupovat opatrně. Vzhledem k primárnímu účinku brexpiprazolu na CNS je zapotřebí zvýšené opatrnosti při jeho kombinování s alkoholem nebo jinými léčivými přípravky působícími na CNS s podobnými nežádoucími účinky, např. typu sedace (viz bod 4.8).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné nebo pouze minimální údaje o použití brexpiprazolu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Brexpiprazol se nedoporučuje podávat během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni vlivu antipsychotik (včetně brexpiprazolu), existuje riziko nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení. Tyto příznaky se mohou lišit v délce trvání a závažnosti. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Proto novorozenci mají být pečlivě monitorováni.

Kojení

Není známo, zda se brexpiprazol / jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat však prokázaly vylučování brexiprazolu/metabolitů do mléka potkanů (viz bod 5.3). Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Po posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo brexpiprazol dočasně či trvale vysadit.

Fertilita

Účinek brexpiprazolu na fertilitu člověka nebyl hodnocen. Studie na zvířatech prokázaly sníženou samičí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Brexpiprazol má mírný až střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje vzhledem k potenciálním účinkům na nervový systém, jako je sedativní účinek a závratě, což jsou časté nežádoucí účinky přípravku (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky byly akatizie (5,6 %) a zvýšení tělesné hmotnosti (3,9 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Výskyt nežádoucích účinků při terapii brexpiprazolem je uveden v následující tabulce. Tabulka je sestavená na základě nežádoucích účinků hlášených z krátkodobých klinických hodnocení fáze 2 a 3 kontrolovaných placebem při podávání příslušných terapeutických dávek (2 mg až 4 mg).

Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažností.

Třídy orgánových systémů	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Není známo**
Poruchy imunitního systému		Vyrážka	Angioedém Kopřivka Otok obličeje	
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšení tělesné hmotnosti		
Psychiatrické poruchy			Sebevražedný pokus Sebevražedné myšlenky	Patologické hráčství Impulzivní chování Záchvatovité přejídání Kompulzivní nakupování Kompulzivní sexuální chování

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy nervového systému		Akatizie Závrať Tremor Sedace	Parkinsonismus	Epileptické záchvaty Maligní neuroleptický syndrom (NMS)
Srdeční poruchy				Prodloužený QT interval na elektrokardiogramu
Cévní poruchy			Venózní tromboembolie (včetně plicní embolie a hluboké žilní trombózy) Ortostatická hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Kašel	
Gastrointestinální poruchy		Průjem Nauzea Bolest horní poloviny břicha	Zubní kaz Flatulence	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest zad Bolest v končetině	Myalgie	Rabdomyolýza
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím				Syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)
Vyšetření	Prolaktin v krvi zvýšený[1]	Kreatinfosfokináza v krvi zvýšená	Krevní tlak zvýšený Krevní triglyceridy zvýšené Zvýšené jaterní enzymy	

[1] Hladina prolaktinu v krvi je kategorizována jako zvýšená, pokud jsou potenciálně klinicky relevantní kritéria (PCR = potentially clinically relevant) > 1 × než horní hranice normálních hodnot (ULN = upper limit of normal).

<u>Popis vybraných nežádoucích účinků</u>

Extrapyramidové symptomy (EPS)

Akatizie byla nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem souvisejícím s EPS ve skupině užívající 2 mg/den až 4 mg/den brexpiprazolu (5,6 %) oproti 4,5 % v placebové skupině. Následuje třes (2,7 %) oproti 1,2 % v placebové skupině. Dalšími nežádoucími účinky souvisejícími s EPS v krátkodobých kontrolovaných studiích byly dyskineze (0,4 %), extrapyramidová porucha (1,8 %) a parkinsonismus (0,4 %).

Akatizie
Výsledky klinických studií s fixní dávkou naznačují korelaci mezi dávkou brexpiprazolu a výskytem akatizie – čím vyšší dávka, tím vyšší výskyt. Výskyt akatizie byl 3,0 % ve skupině užívající 1 mg/den brexpiprazolu, 4,6 % u skupiny 2 mg/den a 6,5 % u skupiny 4 mg/den, u placebové skupiny potom 5,2 %.
Výskyt akatizie v krátkodobých kontrolovaných studiích (5,4 %) byl podobný hodnotám z dlouhodobých otevřených studií (5,7 %).

Sklony k sebevraždě
V krátkodobých kontrolovaných klinických studiích byly hlášeny nežádoucí příhody vyžadující léčbu (treatment emergent adverse events, TEAE) související se sklony k sebevraždě u 8 pacientů (0,5 %, dvě závažné příhody, jedna vedla k vysazení léčby) ze všech skupin léčených brexpiprazolem a u 3 pacientů (0,4 %, žádná závažná příhoda) ve skupině s placebem. V dlouhodobých otevřených studiích byly příhody TEAE související se sklony k sebevraždě hlášeny u 23 pacientů (1,6 %). Celkově došlo v programu klinického vývoje brexpiprazolu k léčbě schizofrenie k jednomu úmrtí sebevraždou, které zkoušející nepovažoval za související s přípravkem. Po uvedení na trh byly hlášeny spontánní případy sebevražedných pokusů a dokonaných sebevražd.

Prodloužení QT intervalu
V krátkodobých kontrolovaných studiích s brexpiprazolem byly hlášeny 3 TEAE související s prodloužením QT intervalu ve skupině užívající 2 mg až 4 mg (0,3 %), zatímco v placebové skupině rovněž 3 TEAE (0,5 %). Výskyt TEAE v dlouhodobých studiích byl podobný hodnotám z krátkodobých studií.
Účinky brexpiprazolu v terapeutických (4 mg) a supraterapeutických (12 mg) dávkách na QT interval byly hodnoceny u pacientů se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem a pozitivní kontrolou (moxifloxacin) kontrolované paralelní studii. Analýzy jednotlivých skupin z této studie naznačily, že je prodloužení QTc větší u žen než u mužů (viz bod 5.1).

Zvýšení tělesné hmotnosti
V krátkodobých kontrolovaných klinických studiích byl podíl pacientů s klinicky významným zvýšením tělesné hmotnosti (nárůst o ≥ 7 % tělesné hmotnosti z výchozích hodnot) 9,1 % ve skupině 2 mg/den až 4 mg/den brexpiprazolu, v porovnání s 3,8 % v placebové skupině.
V dlouhodobé otevřené klinické studii se u 20,7 % pacientů objevilo klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti (nárůst o ≥ 7 %) při kterékoli z návštěv a 0,4 % pacientů léčbu z tohoto důvodu ukončilo. U pacientů s nárůstem tělesné hmotnosti ≥ 7 % od vstupu do studie hmotnost rostla postupně, průměrný přírůstek v 52. týdnu činil až 10,2 kg. Průměrná změna tělesné hmotnosti za celou brexpiprazolovou skupinu v dlouhodobé otevřené klinické studii v 52. týdnu činil 2,1 kg.

Prolaktin
V krátkodobých kontrolovaných studiích došlo k nárůstu krevní hladiny prolaktinu u 0,9 % pacientů ze skupiny užívající brexpiprazol 2 mg až 4 mg a u 0,5 % pacientů v placebové skupině. Tento nárůst byl častěji pozorován u žen (1,5 %) než u mužů (0,60 %). K nárůstu nad 1 × ULN došlo ve skupině léčené 2 mg až 4 mg brexpiprazolu u 13,7 % žen a 11,1 % mužů, v placebové skupině potom u 6,4 % žen a 10,3 % mužů.

Maligní neuroleptickýsyndrom
Při léčbě brexpiprazolem byl hlášen výskyt potenciálně fatálního komplexu příznaků, tzv. maligního neuroleptického syndromu (NMS) (viz bod 4.4).

Nauzea
Výskyt nauzey byl v krátkodobých kontrolovaných studiích celkově 2,3 % ve skupině s 2 mg až 4 mg brexpiprazolu, v placebové skupině pak 2,0 %. Zvracení se vyskytlo u 1,0 % pacientů léčených brexpiprazolem a 1,2 % v placebové skupině.

Co se pohlaví týče, nauzea byla při léčbě brexpiprazolem v krátkodobých studiích četnější u žen (4,8 %, u mužů pak 2,8 %), totéž platí o zvracení (4,6 % a 1,4 %), u placeba pak nauzeu hlásilo 2,8 % mužů a 3,2 % žen, zatímco zvracení 3,0 % mužů a 2,6 % žen (viz bod 5.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Bezprostředně po předávkování může být vhodná gastrická laváž a podání emetika. Při předávkování zajistěte záznam EKG a při zjištění prodlouženého QT intervalu rovněž monitoraci srdeční funkce.

Léčbu předávkování je jinak třeba zaměřit na podpůrnou terapii, zajištění dostatečné průchodnosti dýchacích cest, oxygenaci a ventilaci a také symptomatickou léčbu. Pečlivé sledování a monitorování má pokračovat do pacientova uzdravení.

Podání aktivního uhlí a sorbitolu (50 g/240 ml) p.o. hodinu po perorálním požití 2 mg brexpiprazolu snížilo C_{max} této látky přibližně o 5 % až 23 % a její AUC o 31 % až 39 %; o léčebném potenciálu aktivního uhlí při předávkování brexpiprazolem však není dostatek informací.

O přínosu hemodialýzy při předávkování brexpiprazolem nejsou žádné informace, není však pravděpodobný, protože se brexpiprazol intenzivně váže na plazmatické bílkoviny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika, jiná antipsychotika, ATC kód N05AX16

Mechanismus účinku

Brexpiprazol je atypické antipsychotikum. Jeho farmakologie je zřejmě zprostředkována modulací systému serotonin – dopamin; přípravek vykazuje současně parciálně agonistickou aktivitu na serotonergních 5-HT_{1A} a dopaminergních D_2 receptorech a antagonistickou aktivitu na serotonergních 5-HT_{2A} receptorech, přičemž afinita ke všem těmto receptorům je podobná, a to vysoká (Ki 0,1 nM až 0,5 nM). Brexpiprazol také jeví antagonistickou aktivitu na noradrenergních $\alpha_{1B/2C}$ receptorech s afinitou ve stejném subnanomolárním řádu Ki (Ki: 0,2 nM až 0,6 nM).

Farmakodynamické účinky

Vliv genetických variací na farmakodynamickou odpověď na brexpiprazol nebyl ověřován.

Vliv na QT interval
Účinky brexpiprazolu na interval QT byly sledovány u pacientů se schizofrenií nebo se schizoafektivní poruchou. V celkové analýze brexpiprazol neprodlužoval QT_c interval v klinicky

relevantní míře při podání v terapeutických a supraterapeutických dávkách (4 mg/den, n = 62 nebo 12 mg/den; n = 53) a nebyla zjištěna žádná korelace mezi koncentrací brexpiprazolu a prodloužením QT_c.

Analýzy jednotlivých podskupin z této studie naznačily, že je prodloužení QT_c větší u žen než u mužů. Ve skupině užívající brexpiprazol 4 mg/den činila maximální střední změna QT_{cI} od zahájení studie (s korekcí podle placeba) 5,2 ms (90 % CI: 1,5; 8,9) u mužů (n = 48) a 15,0 ms (90 % CI: 7,7; 22,3) u žen (n = 14), a to 6 hodin po podání. Ve skupině užívající brexpiprazol 12 mg/den činila maximální střední změna QT_{cI} od zahájení studie (s korekcí podle placeba) 2,9 ms (90 % CI: −1,2; 6,9) u mužů (n = 40) 12 hodin po podání a 10,4 ms (90 % CI: 2,7; 18,2) u žen (n = 13) 24 hodin po podání. Vzhledem k menšímu počtu účastníků ženského pohlaví ve studii nelze z výsledků vyvozovat konečné závěry.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost brexpiprazolu v léčbě dospělých se schizofrenií byla studována ve dvou nadnárodních a jedné regionální (japonské) klinické studii. Jednalo se o šestitýdenní, randomizované, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované studie s fixní dávkou (studie 1 až 3). Totéž bylo ověřováno v nadnárodní šestitýdenní randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii s fixní dávkou a aktivním komparátorem (kvetiapin) (studie 4) a v nadnárodní placebem kontrolované udržovací studii v délce 52 týdnů (studie 5). Do studií bylo zapojeno 2690 pacientů ve věku 18 let až 65 let.

Ve studiích 1, 2 a 3 byl brexpiprazol titrován, jak je popsáno v bodu 4.2; 4 dny byl podáván 1 mg, poté 2 mg 5. den až 7. den. Osmý den byla dávka v některých terapeutických ramenech zvýšena na 4 mg.

Krátkodobé studie
Ve třech krátkodobých studiích s fixní dávkou (studie 1, 2 a 3) byli pacienti randomizováni k užívání brexpiprazolu 2 nebo 4 mg jednou denně nebo placeba.

Ve studii 4 byla hodnocena účinnost, bezpečnost a snášenlivost brexpiprazolu ve flexibilní dávce 2 mg/den až 4 mg/den a 400 mg až 800 mg kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním (XR) k ověření senzitivity. V krátkodobých studiích byla primárním cílovým parametrem účinnosti průměrná změna (od zahájení léčby do šestého týdne) v celkovém skóre škály PANSS (*positive and negative syndrome scale*), což je vícebodový dotazník hodnotící pět různých faktorů a posuzující pozitivní a negativní symptomy, zmatené myšlenky, nekontrolované projevy nepřátelství/vzrušení a úzkost/depresi.

Hlavním sekundárním cílovým parametrem bylo ve studiích 1, 2 a 4 skóre v sedmibodovém dotazníku CGI-S (*clinical global impression of severity*), kde je závažnost schizofrenie posuzována lékařem. Skóre CGI-S bylo využito také ve studiích 3 a 5 jako sekundární cílový parametr.

Účinky brexpiprazolu byly také ověřovány u celé řady předem určených sekundárních cílových parametrů: specifické aspekty příznaků schizofrenie (skóre za jednotlivé sekce škály PANSS: pozitivní příznaky, negativní příznaky, excitace, faktory dle Mardera pozitivní a negativní, zmatené myšlenky, nekontrolované projevy nepřátelství/vzrušení a úzkost/deprese). Dále analýza odpovědi (kterou se rozumí 30% zlepšení v celkovém skóre PANSS oproti zahájení léčby a skóre 1 v dotazníku CGI-I (velmi výrazné zlepšení) nebo 2 (výrazné zlepšení)).

Účinnost byla ve studii 1 prokázána pro obě brexpiprazolové dávky, 2 a 4 mg/den, ve studii 2 pouze pro brexpiprazol 4 mg/den a ve studii 3 pouze pro brexpiprazol 2 mg/den.

Ve studii 4 s flexibilními dávkami zaznamenali v šestém týdnu pacienti léčení brexpiprazolem numericky vyšší zlepšení celkového skóre PANSS než pacienti s placebem, i když tento rozdíl v 6. týdnu nedosáhl statistické významnosti v primární analýze účinnosti (p = 0,0560; viz tabulka 2). V téže studii měl aktivní komparátor kvetiapin XR, (podávaný pouze k ověření senzitivity) výsledky odlišné od placeba.

Tabulka 2: Výsledky primární účinnosti u šestitýdenní studie ověřující léčbu schizofrenie

Klinická studie	Léčebná skupina	n	Primární ukazatel účinnosti PANSS			
			Průměrné skóre při zahájení léčby (SD)	**Průměrná LS změna od zahájení léčby (SE)**	**Průměrný LS rozdíl[a, b] (95 % CI)**	**Hladina p**
1	Brexpiprazol (2 mg/den)*	180	95,85 (13,75)	−20,73 (1,55)	−8,72 (−13,1; −4,37)	< 0,0001
	Brexpiprazol (4 mg/den)*	178	94,70 (12,06)	−19,65 (1,54)	−7,64 (−12,0; −3,30)	0,0006
	Placebo	178	95,69 (11,46)	−12,01 (1,60)	--	--
2	Brexpiprazol (2 mg/den)	179	96,30 (12,91)	−16,61 (1,49)	−3,08 (−7,23; 1,07)	0,1448
	Brexpiprazol (4 mg/den)*	181	94,99 (12,38)	−20,00 (1,48)	−6,47 (−10,6; −2,35)	0,0022
	Placebo	180	94,63 (12,84)	−13,53 (1,52)	--	--
3	Brexpiprazol (2 mg/den)*	113	96,55 (19,20)	−14,95 (2,00)	−7,32 (−13,04; −1,59)	0,0124
	Brexpiprazol (4 mg/den)	109	96,39 (15,73)	−11,49 (2,10)	−3,86 (−9,71; 2,00)	0,1959
	Placebo	113	97,19 (19,27)	−7,63 (2,11)	--	--
4	Brexpiprazol (2 mg/den až 4 mg/den)	150	97,82 (10,25)	−19,99 (1,51)	−4,1 (−8,2; 0,1)	0,0560
	Placebo	159	98,38 (10,30)	−15,93 (1,49)	--	--

SD směrodatná odchylka
SE směrodatná chyba
Průměr LS průměr metodou nejmenších čtverců
CI interval spolehlivosti
* léčba statisticky významně lepší než placebo
a rozdíl (brexpiprazol minus placebo) od zahájení léčby do šestého týdne, vyjádřený jako změna průměru spočítaného metodou nejmenších čtverců
b průměry nejmenších čtverců, 95 % CI a hodnoty p u jednotlivých studií byly odvozeny z analýzy MMRM (model smíšených efektů u opakovaného měření; Mixed effect Model Repeat Measurement) takto: jako konstanty byly použity centrum, typ léčby, návštěva a vztah mezi návštěvou a léčebnou intervencí, kovariátami pak byly vstupní hodnoty a vztah mezi vstupní hodnotou a danou návštěvou. Byla použita nestrukturovaná matice odchylek a kovariancí.

Primární statistická analýza byla provedena pomocí modelu MMRM s imputací náhodně chybějících údajů (*Missing At Random*, MAR). Výsledky analýzy citlivosti zajištěné vícečetnou imputací podle placeba (PMI) byly shodné s primární analýzou.

Výsledky (hlavního) sekundárního ukazatele účinnosti a doplňkových cílových parametrů odpovídaly hodnotám primárního cílového parametru.

Ve studii 1 se projevilo také statisticky významné vyšší zlepšení hodnoty CGI-S, hlavního sekundárního ukazatele účinnosti, u dávky 2 mg/den a 4 mg/den (a to v 6. týdnu) v porovnání s placebem. Vzhledem k dané posloupnosti testů lze vyšší zlepšení CGI-S u obou dávek (2 mg/den a 4 mg/den) akceptovat jako podpůrný důkaz pouze u studií 2, 3 a 4 (viz tabulka 3).

Tabulka 3: Výsledky hlavních sekundárních ukazatelů účinnosti u šestitýdenních studií ověřující léčbu schizofrenie

Klinická studie	Léčebná skupina	n	Hlavní sekundární ukazatel účinnosti: CGI-S			
			Průměrné skóre při zahájení léčby (SD)	Průměrná LS změna od zahájení léčby (SE)	Průměrný LS rozdíl[a] (95 % CI)	Hladina p
1	Brexpiprazol (2 mg/den)*	181	4,90 (0,64)	−1,15 (0,08)	−0,33 (−0,56; −0,10)	0,0056
	Brexpiprazol (4 mg/den)*	178	4,81 (0,64)	−1,20 (0,08)	−0,38 (−0,61; −0,15)	0,0012
	Placebo	181	4,84 (0,66)	−0,82 (0,09)	--	--
2	Brexpiprazol (2 mg/den)	180	4,96 (0,65)	−0,99 (0,09)	−0,19 (−0,42; 0,05)	0,1269
	Brexpiprazol (4 mg/den)*	183	4,85 (0,64)	−1,19 (0,08)	−0,38 (−0,62; −0,15)	0,0015
	Placebo	181	4,87 (0,61)	−0,81 (0,09)	--	--
3	Brexpiprazol (2 mg/den)*	113	4,80 (0,78)	−0,84 (0,11)	−0,35 (−0,67; −0,03)	0,0308
	Brexpiprazol (4 mg/den)	109	4,71 (0,75)	−0,64 (0,12)	−0,16 (−0,48; 0,17)	0,3461
	Placebo	113	4,73 (0,71)	−0,48 (0,12)	--	--
4	Brexpiprazol* (2 mg/den až 4 mg/den)[b]	150	4,96 (0,59)	−1,21 (0,08)	−0,27 (−0,49; −0,06)	0,0142
	Placebo	159	4,94 (0,57)	−0,93 (0,08)	--	--

SD směrodatná odchylka
SE směrodatná chyba
Průměr LS průměr metodou nejmenších čtverců
CI interval spolehlivosti
* léčba statisticky významně lepší než placebo
a rozdíl (brexpiprazol minus placebo) od zahájení léčby do šestého týdne, vyjádřený jako změna průměru spočítaného metodou nejmenších čtverců
b průměrná dávka 3,5 mg/den

Studie ověřující dlouhodobost účinnosti
Ve studii 5, což bylo dlouhodobé klinické hodnocení ověřující udržitelnost účinků brexpiprazolu sledováním doby, po níž je oddálen hrozící relaps schizofrenie, byli pacienti se schizofrenií reagující na léčbu brexpiprazolem v dávce 1 mg/den až 4 mg/den stabilizováni po 12 týdnů až 36 týdnů a následně randomizováni dvojitě zaslepeným způsobem, takže buď pokračovali v užívání stabilizační dávky brexpiprazolu (n = 96), nebo dostávali placebo (n = 104), a to po dobu 52 týdnů nebo dokud nedošlo k relapsu.

V primární analýze času do relapsu vykazovali pacienti užívající brexpiprazol podstatně delší dobu do relapsu než pacienti užívající placebo (p < 0,0001). V 52. týdnu brexpiprazolová skupina zaznamenala četnost relapsu 13,5 %, což bylo o 71 % méně než skupina placebová (38,5 %). Během stabilizačního období zlepšoval brexpiprazol klinickou symptomatiku (podle posouzení škálami PANSS, CGI-S a CGI-I analýzou vzájemné korelace (ANCOVA) s nahrazením chybějících údajů poslední dostupnou hodnotou (LOCF)) a funkční stav pacientů (podle dotazníku GAF, stanoveno metodou ANCOVA LOCF). Tato zlepšení byla u pacientů užívajících brexpiprazol udržena během 52 týdnů dvojitě

zaslepené udržovací fáze, zatímco u pacientů randomizovaných k užívání placeba došlo ke zhoršení ve skóre PANSS, CGI-S, CGI- a GAF (stanoveno metodou ANCOVA LOCF). Brexpiprazol zajistil lepší kompenzaci příznaků a funkci pacientů ve srovnání s placebem.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o odložení povinnosti předložit výsledky studií účinnosti a bezpečnosti brexpiprazolu u pediatrické populace ve věku od 13 let až do věku méně než 18 let (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Brexpiprazol je po požití tablety vstřebáván, přičemž k jeho maximální koncentraci v plazmě dojde za 4,0 hodin po podání jedné dávky, absolutní perorální biologická dostupnost tablet je 95,1 %. Rovnovážné plazmatické koncentrace je dosaženo do 10 dnů až 12 dnů od zahájení podávaní. Podání 4mg tablety brexpiprazolu s běžným jídlem bohatým na tuky významně neovlivnilo C_{max} ani AUC brexpiprazolu. Po podání jedné dávky či podávání jednou denně po několik dní stoupala expozice brexpiprazolu (C_{max} a AUC) úměrně podané dávce. Na základě studií *in vivo* lze konstatovat, že brexpiprazol není substrátem ani inhibitorem efluxních transportérů, jako jsou typy MDR1 (P-gp) a BCRP.

Distribuce

Distribuční objem brexpiprazolu po intravenózním podání je vysoký (1,56 l/kg ± 0,418 l/kg), což signalizuje extravaskulární distribuci. Brexpiprazol je intenzivně vázán na plazmatické proteiny (více než 99 %), tj. na sérový albumin a α1-kyselý glykoprotein a na tuto vazbu nemá vliv porucha funkce jater či ledvin. Na základě výsledků studií *in vitro* lze konstatovat, že na vazbu brexpiprazolu na bílkoviny nemají vliv warfarin, diazepam ani digitoxin.

Biotransformace

V metabolických studiích *in vitro* s využitím rekombinantního lidského cytochromu P450 bylo prokázáno, že je brexpiprazol metabolizován převážně enzymy CYP3A4 a CYP2D6 za vzniku oxidativních metabolitů. V experimentech *in vitro* brexpiprazol vykazoval jen malé či žádné inhibiční účinky vůči jiným izoenzymům CYP450. *In vivo* je metabolismus brexpiprazolu zajišťován především izoenzymy CYP3A4 a CYP2D6 za vzniku oxidativních metabolitů. V plazmě je přítomen pouze jediný z metabolitů, DM-3411, který způsobuje více než 10 % plazmatické expozice.

V rovnovážném stavu zajišťuje DM-3411 celkem 23,1 % až 47,7 % expozice brexpiprazolu (AUC) v plazmě. Je třeba poznamenat, že podle předklinických studií *in vivo* je při klinicky relevantních plazmatických expozicích brexpiprazolu expozice DM-3411 v mozku pod limitem detekce. U DM-3411 se tedy nepředpokládá, že by přispíval k terapeutickým účinkům brexpiprazolu.

Eliminace

Po jedné perorální dávce brexpiprazolu označeného izotopem ^{14}C bylo přibližně 24,6 % podané radioaktivity nalezeno v moči a přibližně 46 % ve stolici. Méně než 1 % nezměněného brexpiprazolu se po perorální dávce vyloučilo močí a asi 14 % stolicí. Zdánlivá perorální clearance brexpiprazolu po podání jedné tablety denně činí 19,8 (±11,4) ml/h/kg. Po několika dnech podávání brexpiprazolu jednou denně činí terminální eliminační poločas brexpiprazolu 91,4 hodiny a poločas jeho hlavního metabolitu DM-3411 pak 85,7 hodin.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika brexpiprazolu je úměrná dávce a časově invariantní po jednorázovém

(0,2 mg až 8 mg) a vícedenním (0,5 mg až 4 mg) podání jednou denně.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Věk
Po podání jedné dávky brexpiprazolu (2 mg) byla systémová expozice (C_{max} a AUC) starších pacientů (nad 65 let) podobná hodnotám u dospělých pacientů (18 let až 45 let; viz body 4.2 a 4.4).

Pohlaví
Populační farmakokinetická analýza zjistila, že pohlaví pacientů je statisticky významnou proměnnou. Expozice (AUC) brexpiprazolu u žen byla odhadnuta na hodnotu o 25 % vyšší než u mužů (viz bod 4.8).

Etnikum
Specifické farmakokinetické studie nebyly provedeny, populační farmakokinetická analýza však nepřinesla žádné důkazy o klinicky významných rozdílech daných etnickým původem.

Genotyp CYP2D6
Farmakokinetická populační analýza ukazuje, že pacienti s pomalým metabolismem CYP2D6 mají o 47 % vyšší expozici brexpiprazolu než rychlí metabolizátoři (viz bod 4.2).

Kouření
Výsledky studií s využitím lidských jaterních enzymů *in vitro* ukazují, že brexpiprazol není substrátem CYP1A2; kouření by proto nemělo mít žádný vliv na farmakokinetiku brexpiprazolu.

Porucha funkce ledvin
U pacientů (n = 10) s těžkou poruchou funkce ledvin (CL_{cr} < 30 ml/min) byla AUC po perorálním podání jedné 3 mg dávky brexpiprazolu vyšší o 68 % než u zdravých osob, zatímco C_{max} se nezměnila. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu CL_{cr} < 60 ml/min) je maximální doporučená dávka snížena na 3 mg jednou denně (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater
U pacientů (n = 22) s různým stupněm poruchy funkce jater (Child-Pughovy třídy A, B a C) byla AUC po perorálním podání jedné 2mg dávky brexpiprazolu vyšší než u zdravých osob: při lehké poruše funkce jater o 24 % a při středně těžké o 60 %; při těžké poruše se však nezměnila. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída B a C) je maximální doporučená dávka snížena na 3 mg jednou denně (viz bod 4.2).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost brexpiprazolu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena (bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky pozorované v testech toxicity po opakované dávce u potkanů a opic byly přičítány zejména nadměrné farmakologické aktivitě brexpiprazolu. U samců ani samic potkanů a opic nebylo na základě hodnot $AUC_{0\text{-}24\,h}$ pro maximální doporučenou dávku u člověka (MRHD) 4 mg/den možno odvodit žádnou bezpečnostní toleranci.

Kardiovaskulární toxicita

Po perorálním podání brexpiprazolu v bezpečnostních farmakologických studiích prováděných u psa (samce) za vědomí, v testech toxicity po opakovaných dávkách u samců a samic opic a v testu toxicity u štěňat obou pohlaví klesl krevní tlak a došlo k prodloužení QT intervalu. Účinek brexpiprazolu na snížení tlaku je přičítán předpokládané blokádě α1-adrenoceptorů v periferních cévách.

Genotoxicita, kancerogenita

Brexpiprazol nejevil genotoxický potenciál v *in vitro* ani *in vivo* studiích při klinicky relevantních hodnotách expozice. Po perorálním podání brexpiprazolu nedošlo k vyššímu výskytu nádorů ve dvouleté studii kancerogenity u samců ani samic potkanů a samců myší při expozicích až 4,4 × a 3,1 × MRHD. U samic myší byl pozorován zvýšený výskyt adenokarcinomu mammy, adenokarcinomu dlaždicových buněk a adenomu pars distalis hypofýzy při stejných nebo ještě nižších klinicky relevantních hodnotách expozice. Tyto endokrinní nádory stimulované prolaktinem byly pozorovány i u hlodavců s jinými antipsychotiky, klinický význam však není znám.

Reprodukční toxicita

Brexpiprazol po perorálním podání neměl vliv na fertilitu potkaních samců, u samic však při expozici podobné nebo dokonce nižší než hodnoty klinicky dosahované při MRHD došlo k prodloužení diestru a snížení plodnosti. Při klinické expozici 4,1× vyšší než při MRHD bylo pozorován významný nárůst preimplantačních ztrát plodů. Ve studiích embryofetální vývojové toxicity neměl brexpiprazol teratogenní účinky při perorálním podávání potkanům až do hodnot expozice (na základě údajů od nebřezích samic) klinicky dosahovaných při MRHD. U králíků byly zjištěny malformace obratlů, a to u tří plodů ze dvou vrhů po perorálním podávání brexpiprazolu v dávkách způsobujících maternální toxicitu (přibližně 16,5 × klinické expozice při MRHD).

Při perorálních dávkách brexpiprazolu toxických pro matku se ve studiích prenatální a postnatální vývojové toxicity u potkanů objevil zpožděný růst a tělesný vývoj a snížená životaschopnost potomstva.

U březích potkanů byl po perorálním podání brexpiprazolu prokázán jeho přenos na plod a do mléka v koncentracích, které byly obecně srovnatelné s hodnotami v krvi matky.

Posouzení rizika pro životní prostředí (ERA)

Brexpiprazol je vysoce perzistentní a bioakumulativní, není však toxický pro životní prostředí. Problémem však může být postupný nárůst koncentrace brexpiprazolu v potravních řetězcích suchozemské fauny (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

monohydrát laktózy
kukuřičný škrob
mikrokrystalická celulóza
částečně substituovaná hyprolóza
hyprolóza
magnesium-stearát
čištěná voda

Potahová vrstva tablety

hypromelóza
mastek
oxid titaničitý

RXULTI 0,25 mg potahované tablety
Oxid železitý E 172 (žlutý, červený, černý)

RXULTI 0,5 mg potahované tablety
Oxid železitý E 172 (žlutý, červený)

RXULTI 1 mg potahované tablety
Oxid železitý E 172 (žlutý)

RXULTI 2 mg potahované tablety
Oxid železitý E 172 (žlutý, černý)

RXULTI 3 mg potahované tablety
Oxid železitý E 172 (červený, černý)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

RXULTI 0,25 mg a 0,5 mg potahované tablety
28 potahovaných tablet v Al/PVC blistrech.

RXULTI 1 mg potahované tablety
10, 28 nebo 56 potahovaných tablet v Al/PVC blistrech.

RXULTI 2 mg, 3 mg a 4 mg potahované tablety
28 nebo 56 potahovaných tablet v Al/PVC blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek může být rizikem pro životní prostředí (viz bod 5.3).
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

RXULTI 0,25 mg potahované tablety
EU/1/18/1294/001 (28 potahované tablety)

RXULTI 0,5 mg potahované tablety
EU/1/18/1294/002 (28 potahované tablety)

RXULTI 1 mg potahované tablety
EU/1/18/1294/003 (10 potahované tablety)
EU/1/18/1294/004 (28 potahované tablety)
EU/1/18/1294/008 (56 potahované tablety)

RXULTI 2 mg potahované tablety
EU/1/18/1294/005 (28 potahované tablety)
EU/1/18/1294/009 (56 potahované tablety)

RXULTI 3 mg potahované tablety
EU/1/18/1294/006 (28 potahované tablety)
EU/1/18/1294/010 (56 potahované tablety)

RXULTI 4 mg potahované tablety
EU/1/18/1294/007 (28 potahované tablety)
EU/1/18/1294/011 (56 potahované tablety)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. července 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

11/2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.